






Rec'd PCT/PTO 07 JUL 2005

CYCLOPENTYL ETHERS, MANUFACTURE AND MEDICINAL COMPOSITION

Patent number: JP61249951
Publication date: 1986-11-07
Inventor: ERITSUKU DABURIYUU KORINTON; HARII FUINCHI;
DANKAN BII JIYATSUDO
Applicant: GLAXO GROUP LTD (GB)
Classification:
- international: A61K31/215; A61K31/235; C07C69/716; C07C69/738;
C07C103/38; C07C103/49; C07C103/78; C07C125/00;
C07C127/19; C07C127/22; C07C147/10; C07C147/14;
C07C149/36; C07C177/00
- european:
Application number: JP19860092446 19860423
Priority number(s): GB19850010277 19850423

Also published as:

 NL8601025 (A)
 LU86404 (A)
 GB2174702 (A)
 FR2580632 (A1)
 FI861687 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP61249951

Abstract of corresponding document: **GB2174702**

Compounds are described of formula (I) in which n is 1 or 2; m is 2-5 and x is -CH=CH- or -CH₂-CH₂-; or m is 1-4 and x is -CH=C=CH-; R<1> is phenyl, substituted phenyl or naphthyl; Y substituted or unsubstituted 3-phenoxy-2-hydroxypropyl. These compounds inhibit gastric acid secretion and provide gastrointestinal cytoprotection, and may be formulated for use in the treatment of ulcers.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

JP61249951

Publication Title:

Cyclopentyl ethes and their preparation and pharmaceutical formulation

Abstract:

Compounds are described of formula (I) in which n is 1 or 2; m is 2-5 and x is -CH=CH- or -CH₂-CH₂-; or m is 1-4 and x is -CH=C=CH-; R¹ is phenyl, substituted phenyl or naphthyl; Y substituted or unsubstituted 3-phenoxy-2-hydroxypropyl. These compounds inhibit gastric acid secretion and provide gastrointestinal cytoprotection, and may be formulated for use in the treatment of ulcers.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 C 69/716
A 61 K 31/215
31/235

識別記号

ACL

庁内整理番号

A-6670-4H

7330-4C

7330-4C※審査請求 未請求 発明の数 3 (全22頁)

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月7日

⑮ 発明の名称 シクロペンチルエーテル類、それらの製法および医薬組成物

⑯ 特 願 昭61-92446

⑰ 出 願 昭61(1986)4月23日

優先権主張 ⑱ 1985年4月23日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8510277

㉑ 発 明 者 エリック・ダブリュ イギリス国 ハートフォードシャー、ネブワース、ワット
ー・コリントン ン・ロード 28

㉒ 発 明 者 ハリー・フィンチ イギリス国 ハートフォードシャー、ヒッチン、ヘンズリ
ー・クロウス 19

㉓ 出 願 人 グラクソ・グループ・ イギリス国 ロンドン・ダブリュ 1 ワイ 8 デイ
リミテッド ーエイチ、クラージス・ストリート 6-12 クラージ
ス・ハウス

㉔ 代 理 人 弁理士 松井 政広 外1名
最終頁に続く

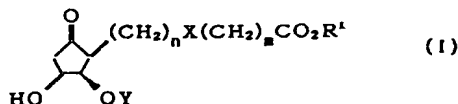
明 細 書

1. 発明の名称

シクロペンチルエーテル類、それらの製法
および医薬組成物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)の化合物およびR¹が水素である化
合物の塩。



式中、nは1または2であり；

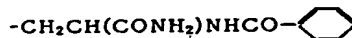
mは2～5でありそしてXはシスまたはトラン
ス-CH=CH-もしくは-CH₂-CH₂-であり、あるいはm
は1～4でありそしてXは-CH=C=CH-であり；

R¹は

(a) フェニル基 [C₁-4アルキル基、C₁-4アルコ
キシ基、C₁-4アルカノイル基、メチルチオ基、メ
チルスルフィニル基、メチルスルホニル基、ハロ
ゲン原子、-CO₂R² (ここでR²は水素原子または
C₁-4アルキル基またはフェニル基である)。

-NHCOR³ (ここでR³は上記定義通りであるか、また
はヒドロキシ基、CH₃CONH-またはベンゾイルアミ
ノ基で任意に置換されたフェニル基である)。

-CONR⁴R⁵ (ここでR⁴およびR⁵は同一かまたは異
なり、各々水素原子またはC₁-4アルキル基であ
る)、-NHCONH₂、-CH₂CH(CONH₂)NHC(=O)CH₃または

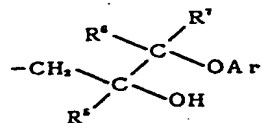


で任意に置換されたもの]。

または

(b) 2-ナフチル基であり；

Yは



(ここでR⁶、R⁸およびR⁷は各々水素原子またはメ
チル基であるが、これらのうち少なくとも1つは
水素原子であり、そしてArはフェニル基(1個ま
たは2個のC₁-4アルキル基、C₁-4アルコキシ基、
C₁-4アルキルチオ基、C₁-4アルキルスルフィニル

基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、ハロゲン原子またはトリフルオルメチル基に置換されたものである)である。]

2. X が $-CH=CH-$ または $-CH_2-CH_2-$ であり、 n が1であるとき m は3であり、または n が2であるとき m は2または4であり;あるいは X が $-CH=C=CH-$ であり、 n が1であるとき m は2であり、または n が2であるとき m は1または3である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^1 が C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルカノイル基、メチルチオ基、メチルスルホニル基、 $-CO_2R^2$ 、 $-NHCOR^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NHCONH_2$ または $-CH_2CH(CONH_2)NH-COCH_3$ 基で置換されたフェニル基であるか、または R^1 が2-ナフチル基である特許請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

4. R^1 がメトキシ基、アセチル基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、ベンゾイルアミノ基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ または $-CH_2CH(CONH_2)NHCOCH_3$ で置換されたフェニル基であるか、または R^1 が2-ナフチル基である特許請求の範囲第1項または第2項記載

の化合物。

5. R^4 、 R^5 および R^7 が水素原子であり、 Ar がフェニル基もしくはフルオルまたはクロルで置換されたフェニル基である特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の化合物。

6. X が $-CH=CH-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、 n が1および m が3であるか、または n が2および m が2または4であり;あるいは X が $-CH=C=CH-$ であり、 n が1および m が2であるか、または n が2および m が1または3であり;

R^1 がメトキシ基、アセチル基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、ベンゾイルアミノ基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ または $-CH_2CH(CONH_2)NHCOCH_3$ で置換されたフェニル基であるか、または R^1 が2-ナフチル基であり;

R^5 が水素原子またはメチル基であり;

R^6 および R^7 が水素原子であり;そして

Ar がフェニル基もしくはフルオルまたはクロルで置換されたフェニル基である;

特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 基 $-(CH_2)_nX(CH_2)_mCO_2R^1$ を有する炭素原子が R -立体配置である特許請求の範囲第1~6項のいずれか1項に記載の化合物。

8. 前記化合物が、 $[1R(1\alpha(Z), 2\beta(R^*), 3\alpha)]$ 、 $(-)-4-($ ベンゾイルアミノフェニル $7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 1種またはそれ以上の製剤上の担体と共に特許請求の範囲第1~8項のいずれか1項に記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

10. 特許請求の範囲第1項記載の化合物の製造方法であって、

(a) 環ヒドロキシ基と基 Y 中のヒドロキシ基とが保護されている対応化合物の保護基を除去し;

(b) R^1 が水素原子である対応化合物をエステル化し;

(c) X が $-CH_2-CH_2-$ である化合物を製造する場合には、 X が $-CH=CH-$ またはアセチレン基である化合物を還元し;

(d) X が $-CH=CH-$ である化合物を製造する場合には、 X がアセチレン基である対応化合物を選択的に還元し;または

(e) X がトランス- $-CH=CH-$ である化合物を製造する場合には、 X がシス- $-CH=CH-$ である対応化合物を異性化する;

ことからなる上記方法。

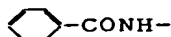
3. 発明の詳細な説明

プロスタグランジンE₂ (PGE₂と略す) は多くの生理作用を有する自然界に存在する物質である。例えば、それは胃酸分泌を抑制して胃腸の細胞を保護し、血圧を降下させ、平滑筋を刺激および弛緩し、血小板の凝集を阻害し、そして脂肪分解を抑える。

合成PGE₂類似体は異なる効力、より長い活性持続時間、および高められた作用選択性をもたらす可能性があり、それ故に注目すべき対象となっている。

過去において数多くの様々なPGE₂類似体が医薬としての使用を唆されたが、この点に関して一例のみが13-オキサ化合物を提案した。こうして、英国特許第2082176A号は 2-(ヘプチルオキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロペンタンヘプタン酸およびその 15-ヒドロキシ誘導体を含む一群の化合物類を開示している。これらの化合物は血小板凝集を阻害し且つ気管支拡張作用を有すると述べられており、抗血栓薬または抗喘息薬としての使

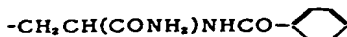
(a) フェニル基 (C₁-、アルキル基、C₁-、アルコキシ基、C₁-、アルカノイル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、ハロゲン原子 (例えば塩素または臭素)、-CO₂R¹ (ここでR¹は水素原子、C₁-、アルキル基またはフェニル基である)、-NHCOR² (ここでR²は上記定義通りであるか、またはヒドロキシル基、CH₃CONH-または



で任意に置換されたフェニル基である)、

-CONR³R⁴ (ここでR³およびR⁴は同一かまたは異なり、各々水素原子またはC₁-、アルキル基である)、

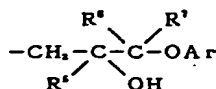
-NHCONH₂、-CH₂CH(CONH₂)NHCOCH₃、または



で任意に置換されたもの]、または

(b) 2-ナフチル基であり;

Y は

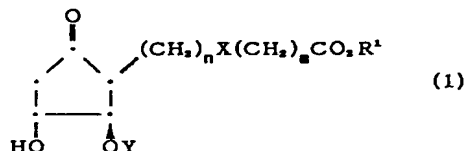


(ここでR⁵、R⁶およびR⁷は各々水素原子またはメ

用を提案された。

本発明者らは今やPG活性を有する新しい群のシクロペンチルエーテル類を見出した。この群の化合物は生物学的作用の特に優れた性質を有する。とりわけ、それらは胃酸分泌抑制および胃腸細胞保護に関して高い効力と長時間にわたる作用持続性を示し、それ故潰瘍の治療に興味をもたれている。

こうして、本発明は一般式(1)の化合物およびそれらの生理学的に受容される塩を提供する:



式中、n は 1 または 2 であり;

m は 2 ~ 5 であり且つ x はシスまたはトランス-CH=CH-もしくは-CH₂-CH₂-であるか、あるいは m は 1 ~ 4 であり且つ x は-CH=C=CH-であり;

R¹ は

チル基であるが、これらのうち少なくとも 1 つは水素原子であり、Ar はフェニル基 (1 個または 2 個のC₁-、アルキル基、C₁-、アルコキシ基、C₁-、アルキルチオ基、C₁-、アルキルスルフィニル基、C₁-、アルキルスルホニル基、ハロゲン原子またはトリフルオルメチル基で任意に置換されたもの) である。

本明細書で用いる構造式は、当該化合物それぞれの鏡像異性体ならびにラセミ体を含めた鏡像異性体混合物を包含すると理解すべきである。


一般に、基 -(CH₂)_nX(CH₂)_mCO₂R¹ をもつ炭素原子および/または基 Y 中の-OH 基をもつ炭素原子 (特に前者) が R-立体配置である式(1)の化合物およびこの種の異性体を含む混合物が好適である。

式(1)の化合物の定義において先に述べたアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありうる。

式(1)の化合物のR¹が基-CO₂Hで置換されたフェニル基である場合、その化合物は塩基との塩形成が可能である。適当な塩の例はアルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩) である。

Xが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である化合物において、nが1であるときmは好ましくは3であり、nが2であるときmは好ましくは2または4である。Xが $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ であるとき、mは好ましくは2であり且つnは1であり、nが2であるときはmが1または3である。

Xが $-\text{CH}=\text{CH}-$ であるとき、それは好ましくはシス- $\text{CH}=\text{CH}-$ である。

R^1 が置換フェニル基である場合、それは例えばそのメタ、オルト、または特にパラ位が塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、アセチル、プロピオニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-$ , $-\text{NHCHO}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、ベンゾイルアミノ、(アセチルアミノ)ベンゾイルアミノ、(ヒドロキシ)ベンゾイルアミノ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、

ベンゾイルアミノ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ で置換(特にパラ位置置換)されたフェニル基である化合物、または R^1 が2-ナフチル基である化合物が特に有用である。

基Y中の R^6 および R^7 は好ましくは水素原子である。 R^6 がHまたは $-\text{CH}_3$ であり、 R^6 と R^7 が水素原子である化合物が好適である。

Ar フェニル基が置換される場合、その置換基はメタ、オルトまたはパラ位に存在でき、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、フルオル、クロル、ブロムまたはトリフルオルメチルでありうる。好ましくは、1個のみの置換基が特にパラ位に存在する。一般に、 Ar は未置換フェニル基またはハロゲン原子(特にフルオルまたはクロル)で置換されたフェニル基であるのが好ましい。

上記の好適物は双方を別々に、またはその他の上記好適物の1つまたは2つ以上と組合せて使用する。

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ または

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCO}$ 

で置換されたフェニル基でありうる。

置換フェニル基 R^1 に存在し得る特に有用な置換基には C_1- アルコキシ基、 C_1- アルカノイル基、メチルチオ基、メチルスルホニル基、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCO}\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ [ここで R^3 、 R^4 および R^5 は式(1)において定義した通りである]、 $-\text{NHCONH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ が含まれる。この種の最も有用な置換基にはメトキシ、アセチル、メチルチオ、メチルスルホニル、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、ベンゾイルアミノ、(p-アセチルアミノ)ベンゾイルアミノ、(p-ヒドロキシ)ベンゾイルアミノ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ が含まれる。

基 R^1 はその置換基がメタ、オルトまたは特にパラ位にある置換フェニル基であるか、または2-ナフチル基であるのが好ましい。

R^1 がメトキシ、アセチル、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、

従って、本発明化合物の好適な群は式(1)において、

Xが $-\text{CH}=\text{CH}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であるときnが1およびmが3であるか、またはnが2およびmが2または4であり、あるいはXが $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ であるときnが1およびmが2であるか、またはnが2およびmが1または3であり；

R^1 がメトキシ、アセチル、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、ベンゾイルアミノ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ で置換(好ましくはパラ位置置換)されたフェニル基であるか、または R^1 が2-ナフチル基であり；

R^6 が水素原子またはメチル基であり；

R^6 および R^7 が水素原子であり；そして

Ar がフェニル基であるか、あるいはフルオルまたはクロルで置換されたフェニル基である。

$-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^5$ 基を有する炭素原子がR-立体配置であるこの型の化合物が特に好適である。最も好ましいこの型の化合物は R^1 がベンゾイルアミノまたは $-\text{CONH}_2$ (特に前者)で置換(好ましく

はパラ置換)されたフェニル基であるものである。

特に有用な本発明化合物は次のものである：

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-アセチル
フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-
フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]
-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アセチル
アミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒド
ロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシク
ロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(+)-4-(2-
(アセチルアミノ)-3-アミノ-3-オキソプロピル]
フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-
フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]
-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノ

イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-2-メチル-3-フェノキシプロポキシ)-5-
オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (~~R*~~), 3 α)]-4-メトキシフェ
ニル 7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-ヒド
ロキシプロポキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキシシク
ロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-4-ヘプテノエート；

[1R-(1 α , 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイル
アミノ)フェニル 3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ
-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペン
タンヘプタノエート；および

[1R-(1 α (E), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノ
カルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート。

特に有用なこの型の化合物は次のものである：

カルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-3-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(N, N-ジ
メチルアミノカルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロ
キシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-
5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-メチル 4-
[[7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキ
シプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-1-オキ
ソ-5-ヘプテニル]オキシ]-ベンゾエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-2-ナフタレニル
7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシ
プロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテ
ノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (~~R*~~), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾ

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-アセチル
フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-
フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]
-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アセチル
アミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒド
ロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシク
ロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノ
カルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-3-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒ
ドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシ
クロペンチル)-5-ヘプテノエート；

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-メチル 4-[[7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-1-オキソ-5-ヘプテニル]オキシ]-ベンゾエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-2-ナフタレニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-4-メトキシフェニル 7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート; および

チルアミノ)ベンゾイルアミノ]フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(2-(アセチルアミノ)-3-アミノ-3-オキソプロピル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-3-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-メチル 4-[[7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-1-オキ

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンタツヘプタノエート。

有用な物理化学的性質を有し、医薬組成物として適するさらに重要な本発明化合物は次のものである:

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-アセチルフェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アセチルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(4-(アセ

ソ-5-ヘプテニル]オキシ]-ベンゾエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-2-ナフタレニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-4-(メチルスルホニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(メチルチオ)フェノキシ)プロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-4-ヘプテノエート;

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 9-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)

- 5 - オキシシクロペンチル} - 7 - ノネノエート ; および

[1R-[1 α , 2 β (R*), 5 α]]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンタンヘプタノート。

ロペンタンヘプタノエート。

特に好適な本発明化合物は(1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α]]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル}-5-ペテノエートである。

式(1)の化合物はパーソンズ(Parsons M.E.)の博士論文、ロンドン大学(1969)によって改良されたゴーシュ(Ghosh M.N.)およびシールド(Schild), Br.J. Pharmacol., 13, 54(1958)に記載の方法に従って、ラットの灌流胃におけるヒスタミン-誘発分泌応答を抑制するそれらの効力について測定した場合に胃酸分泌を抑制する。

また、本発明化合物は試験化合物を投与する前に5mg/kgのインドメタシンを皮下投与することによって改良されたロバート(Robert)らの Gastroenterology, 77, 433 (1979)に記載の方法に従って、知覚のあるラットにおけるエタノール-誘発傷害を抑えるそれらの効力について測定した場合に胃腸細胞を保護する。

こうして、本発明化合物は潰瘍の予防および／または治療に興味をもたれている。それらはまた胃酸の分泌過多により生じるその他の症状を治療するのに使用できる。それらは例えば経口、頬面、非経口または直腸投与用に1種またはそれ以上の製薬上の担体と組合せて慣用方法により調製される。

本発明化合物は経口投与用に例えば受容される賦形剤と共に錠剤、カプセル剤、粉剤、溶液剤またはシロップ剤として慣用方法で調製される。

本発明化合物は1回の注射または連続注入による非経口投与のために配合される。注射用組成物は防腐剤を含有するアンプルまたは多用量容器(multi-dose container)の形の単位剤形として提供されうる。

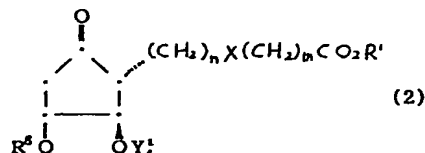
頬面投与のために本発明化合物は錠剤または薬用ドロップとして慣用方法で調製され、また直腸投与用として例えばカカオ脂または他のグリセリドのような通常の座剤用基剤を含む座剤または浣腸剤などの組成物が使用される。

本発明化合物は例えば0.5~300 μ g/kg(体重)の用量を1日1~4回経口的に投与するのが好ましい。非経口的には0.01~10 μ g/kg(体重)の用量を1日1~4回投与する。正確な投与量はもちろん患者の年齢および症状に応じて決定される。

本発明化合物の適当な製造方法を以下に説明するが、種々の基および記号は特に指定しない限り先に定義した通りである。

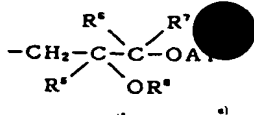
(a) 式(1)の化合物は環ヒドロキシ基と基Y中のヒドロキシ基とが保護されている対応化合物の保護基を除去することにより製造できる。

保護された化合物は式(2)で表わされる：



式中R^sは適当なヒドロキシ保護基〔例えばテトラヒドロピラン-2-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、エトキシエチル基、トリ(ヒドロカルビル)シリル基またはアリールメチル基〕であり、Y^s

は次の基



である。

式(2)の化合物における2個の R^6 基は同一であるのが好ましいが、場合によりそれらは異なってもよい。

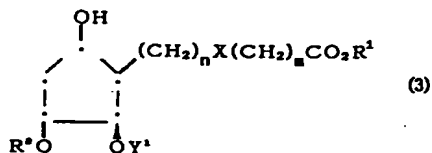
R^6 がトリ(ヒドロカルビル)シリル基である場合、そのヒドロカルビル置換基は同一または異なり、例えば C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{7-10} アラルキルおよび C_{8-10} アリール基でありうる。この種の基にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、アリル、フェニルおよびベンジルが含まれる。好適なヒドロカルビル基は C_{1-4} アルキル、例えばメチルおよび*t*-ブチルである。トリメチルシリル基および*t*-ブチルジメチルシリル基が特に好ましい。

R^6 がアリールメチル基である場合、それは20個

ような適当な温度で実施される。

トリ(ヒドロカルビル)シリル基は例えば希酸またはトリフルオル酢酸による酸加水分解、またはフッ素イオン(例えばフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのようなフッ化四級アンモニウムからのフッ素イオン)による処理、または水性フッ化水素による処理により除去できる。アリールメチル基は還元(例えば白金またはパラジウムのような貴金属触媒による水添分解)により、または例えば室温でジクロルメタンのような適当な溶媒中チオール(例えばエタンチオール)の存在下にルイス酸(例えば三フッ化ホウ素-エーテラート)で処理することにより除去できる。

式(2)の化合物は式(3)の化合物



を例えばクロロクロム酸ピリジニウムで適当な溶媒(例えばジクロルメタン)中緩衝剤(例えば酢酸

までの炭素原子を含み、例えばベンジル、ジフェニルメチルまたはトリフェニルメチルでありうる。

保護ヒドロキシル基の保護基を除去する方法は R^6 の性質に関係するが、一般に酸加水分解または還元が使用される。

従って、例えば R^6 がテトラヒドロピラン-2-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基またはエトキシエチル基である場合、保護基の除去は酸により行なわれる。適当な酸には塩酸のような無機酸、および酢酸またはトリフルオル酢酸のような有機酸が含まれる。適当な溶媒にはエーテル(例えばジエチルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン)、ハロゲン化炭化水素(例えばジクロルメタン)、炭化水素(例えばトルエン)、二極性中性溶媒(例えばアセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびジメチルホルムアミド)およびアルコール(例えばメタノール、エタノールおよびエチレングリコール)が含まれる。所望により、水と組合せた溶媒を使用することもできる。この反応は0℃~50℃(例えば40℃~50℃)の

ナトリウム)の存在下に適当な温度(例えば-10℃でないし室温)において酸化することにより製造できる。別法として、酸化は N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドにより活性化されたジメチルスルホキシドを用いて、ジクロルメタンのような溶媒中トリフルオル酢酸ピリジニウムの存在下に例えば-10℃でないし室温において実施できる。その他の慣用酸化方法(例えばジョーンズ試薬)も使用することができる。

式(3)の中間体化合物は欧州特許第160495号に記載の方法により製造される。

保護基の除去方法(a)は通常シクロベンチル環のオキソ基の酸化による形成と関連して行われることが理解されるであろう。従って、式(1)の化合物は一般に対応する式(3)の化合物を酸化することにより製造される。

しかしながら、環オキソ基の形成はエステル化(例えば下記の方法(b))による R^1 基の導入に先立って行われ、その後保護基が除かれる。

(b) 式(1)の化合物はまた対応するカルボン酸(す

なわち R^1 が水素原子である化合物)を慣用方法でエステル化することにより製造できる。

こうして、例えば式(1)の化合物は適当な塩基(例えばトリエチルアミンまたはピリジン)の存在下にクロルギ酸アルキル(例えばクロルギ酸インブチル)または酸塩化物(例えば塩化ビパロイル)との反応により形成される活性化誘導体(例えば対応する混合酸無水物)へ対応するカルボン酸を転化することにより製造できる。その後活性化誘導体を適当な化合物 R^1OH (この化合物は既知化合物であるか、または既知化合物の製造に用いられる方法と類似の方法により製造できる)と反応させる。適当な溶媒は二極性中性溶媒(例えばアセトン、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミド)およびハロゲン化炭化水素(例えばジクロルメタン)である。この反応は例えば0℃から室温までの適切な温度で実施される。

また、式(1)の化合物は、最初に対応するカルボン酸とジシクロヘキシルカルボジイミドとを4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応させ、次

いでその生成物をフェノール R^1OH と反応させることにより製造できる。反応はエーテルまたはジクロルメタンのような溶媒中適切な温度(例えば0℃ないし室温)で有利に行なわれる。

この反応の出発物質であるカルボン酸は欧州特許第160495号に一般的に記載される方法を使って製造される。

(c) X が $-CH_2-CH_2-$ 基である式(1)の化合物は、 X がシスまたはトランス $-CH=CH-$ 基またはアセチレン基である対応化合物を還元することにより製造できる。適当な還元方法には担体(例えば炭素)に担持された触媒(例えばパラジウム)の存在下での水素が含まれる。適当な溶媒は酢酸エチル、エタノールおよびメタノールである。

(d) X が $-CH=CH-$ 基である式(1)の化合物は、 X がアセチレン基である対応化合物を選択的に還元することにより製造できる。適当な還元方法には担体(例えば $CaCO_3$ または $BaSO_4$)に担持され且つ例えば鉛またはキノリンによって被毒された触媒(例えばパラジウム)の存在下での水素が含まれる。

適当な溶媒は酢酸エチルおよびメタノールなどである。この反応は X がシス $-CH=CH-$ である化合物の製造に特に適している。

出発物質として必要なアセチレン化合物は、上記の方法を使ってエステル化することにより対応するアセチレン酸から製造される。アセチレン酸中間体は欧州特許第160495号に一般的に記載される方法に従って製造できる。

(e) X がトランス $-CH=CH-$ 基である式(1)の化合物は、 X がシス $-CH=CH-$ 基である対応化合物の異性化によって製造しうる。

この異性化反応は例えば対応するシス化合物をジオキサン(例えば還流下)中のトルエン- p -スルフィン酸、または還流温度までの適切な温度の炭化水素溶媒(例えばベンゼン)の中のアゾビスイソブチロニトリルおよびチオフェノールで処理することにより行なわれる。

上記の方法(b)~(e)は式(2)および(3)の化合物にも適用でき、その後その生成物を上記方法によって式(1)の化合物に転化する。

式(1)の特定鏡像体を必要とする場合は、特定の立体配置を有する出発物質を上記方法において使用すべきである。この種の出発物質は例えば欧州特許第160495号に記載の方法を使って、欧州特許第74856号に記載の鏡像異性体中間体から製造することができる。

以下の実施例は本発明を例示するものである。温度は℃であり、“乾燥”は無水 H_2SO_4 で乾燥したことを意味し、t.l.c.はシリカによる薄層クロマトグラフィーであり、クロマトグラフィーはシリカゲル上で実施した。また、次の略語を使用する：BR—エーテル；EA—酢酸エチル；PE—石油エーテル(特に指定しない限り沸点60~80℃)；DIBAL—水素化ジイソブチルアルミニウム；THF—テトラヒドロフラン； CH_2Cl_2 —ジクロルメタン； $CHCl_3$ —クロロホルム； $CHBr_3$ —ブロモホルム；DMF—ジメチルホルムアミド；DMSO—ジメチルスルホキシド；EtOH—エタノール；MeOH—メタノール； CH_3CN —アセトニトリル； Et_3N —トリエチルアミン；N.T.P.—標準状態。

中間体 1

$[1S-(1\alpha(Z), 2\beta(2S*), 3\alpha(5\alpha))]-7-(5\text{-ヒドロキシ}-2-(3\text{-フェノキシ}-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ})-3-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{シクロペンチル})-5\text{-ヘブテン酸}]$

中間体 2

$[1S-(1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha)]-(+)\text{-メチル } 7-(5\text{-ヒドロキシ}-2-(2\text{-メチル}-3\text{-フェノキシ}-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ})-3-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{シクロペンチル})-5\text{-ヘブテノエート}]$

中間体 3

(a) $[1S-(1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha)]-(+)\text{-メチル } 7-(3-(4\text{-フルオルフェノキシ})-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ})-5\text{-ヒドロキシ}-3-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{シクロペンチル})-5\text{-ヘブテノエート}]$

(b) $[1S-(1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha)]-(+)\text{-メチル } 7-(2-(3-(3\text{-クロルフェノキシ})-2-((\text{テトラヒド}$

$9-(5\text{-ヒドロキシ}-2-(3\text{-フェノキシ}-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ}-3-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{シクロペンチル})-7\text{-ノネノエート}]$

中間体 1～6 は欧州特許第160495号に記載の方法を使って製造した。

中間体 7

4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)安息香酸メチル

飽和エーテルHCl(3.5ml)を含むEA(60ml)中の4-ヒドロキシ安息香酸メチル(10g)の溶液をジヒドロピラン(12ml)で処理し、この溶液を室温で24時間放置した。さらにジヒドロピラン(12ml)およびエーテルHCl(3.5ml)を追加して17時間放置した。溶媒を蒸発させ残渣をER(100ml)に溶解し、2N NaOH溶液(2×50ml)とブライン(50ml)で洗って乾燥させた。蒸発後の残渣をクロマトグラフィー(溶離剤ER/トルエン 3:97)により精製して白色固体の表題化合物(10.2g)を得た。融点58～62℃。

中間体 8

ロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ]-5-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘブテノエート

(c) $[1S-(1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha)]-(+)\text{-メチル } 7-(5\text{-ヒドロキシ}-2-(3-(4\text{-メチルチオ})\text{フェノキシ})-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ})-3-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{シクロペンチル})-5\text{-ヘブテノエート}]$

中間体 4

$[3aR-(3a\alpha, 4\alpha(2R*), 5\beta, 6a\alpha)]\text{-ヘキサヒドロ}-4-(3\text{-フェノキシ}-2-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{プロボキシ})-5-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})-2H\text{-シクロペンタ(b)フラ$

中間体 5

$[1R-(1\alpha, 5\alpha, 6\alpha, 8R(R*))]\text{-8-(2-ヒドロキシ}-3\text{-フェノキシプロボキシ})-6-(フェニルメトキシ)-2\text{-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン}-3\text{-オン}]$

中間体 6

$[1S-(1\alpha(Z), 2\beta(2S*), 3\alpha, 5\alpha)]-(+)\text{-メチル } 4-((\text{テトラヒドロ}-2H\text{-ピラン}-2\text{-イル})\text{オキシ})\text{安息香酸}]$

安息香酸

5N NaOH溶液(30ml)およびMeOH(200ml)中の中間体7(10.0g)の懸濁液を室温で24時間攪拌した。この溶液を約50mlまで蒸発させ、水(100ml)で希釈した。この混合物をハイフロ(hyflo)を通して濾過し、濾液はER(2×30ml)で洗って5N塩酸を滴下することにより酸性化した。得られた沈殿物を濾取して白色固体の表題化合物(8.25g)を得た。融点138～139℃。

中間体 9

N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンズアミド

乾燥THF(200ml)中の中間体8(8.1g)の溶液を0℃においてEt₃N(6.0ml)、次に塩化ビバロイル(5.4ml)で処理し、この混合物を0℃で30分間攪拌した。DMF(30ml)中の4-アミノフェノール(3.0g)の溶液を加え、この混合物を室温で17時間および80℃で1.5時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を蒸発させて残渣をER(200ml)に溶解した。水(200

■2)の中に注いで沈殿物を生じさせ、これを濾取し、EA/MeOHから結晶化し、白色固体の表題化合物(5.6g)を得た。融点173~174℃。

中間体10

(a) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-アセチルフェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

乾燥CH₂CN(15ml)中の中間体1(0.45g)の溶液を-10℃においてEt₃N(0.2ml)、次にクロルギ酸イソブチル(0.14ml)で処理した。45分間攪拌後p-ヒドロキシアセトフェノン(0.23g)を加えた。-10℃~0℃で2時間攪拌を続け、混合物を水で希釈してER(3×50ml)で抽出した。合わせた抽出物を10%硫酸銅溶液(75ml)と水(10ml)で洗い、乾燥させた。蒸発により得た残渣をクロマトグラフィー〔溶離剤ER/PE(40~60°) 2:1〕で精製してガム質の表題化合物(0.43g)を得た。

(d) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

乾燥DMF(5ml)中の中間体1(0.7g)およびEt₃N(0.38g)の溶液に0℃で塩化ビパロイル(0.18g)を加えた。10分後DMF(2ml)中の4-(ベンゾイルアミノ)フェノール(0.53g)の溶液を加え、0℃で6時間および室温で18時間攪拌した。この反応混合物をEA(150ml)で希釈し、続いて水(2×50ml)、10%硫酸銅溶液(2×50ml)、水(50ml)およびブライン(50ml)で洗った。乾燥させた有機抽出物を蒸発させ、得られた残渣をEt₃Nで失活したシリカでのクロマトグラフィー(溶離剤シクロヘキサン/EA 1:1)により精製してガム質の表題化合物(0.55g)を得た。
I.r.(CHBr₃) 3520, 3425, 1750, 1673cm⁻¹,
(α)_D²⁰ + 20° (CHCl₃)

中間体10dの方法と類似の方法を使って、中間

I.r.(CHBr₃) 3550, 1753, 1678cm⁻¹,

(α)_D²⁰ + 19.6° (MeOH)

類似の方法を使って中間体1および適当なフェノールから次の化合物を製造した。

(b) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-(アセチルアミノ)フェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3580, 3425, 1750, 1690cm⁻¹,

(α)_D²⁰ + 7.9° (MeOH)

(c) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-(アミノカルボニル)アミノフェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3510, 3410, 1748, 1682cm⁻¹,

(α)_D²⁰ + 15.4° (MeOH)

体1および適当なフェノールから次の化合物を製造した。

(d) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-(アセチルアミノ)ベンゾイルアミノフェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3580, 3520, 3425, 1745, 1690,

1670cm⁻¹

(α)_D²⁰ + 20.6° (CHCl₃)

(f) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-[5-ヒドロキシ-2-[(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3520, 3400, 1755, 1672cm⁻¹,

(α)_D²⁰ + 20.6° (CHCl₃)

(g) [1S-(1 α (Z, R*), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-(+)

-4-(2-(アセチルアミノ)-3-アミノ-3-オキシプロ
ピル)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ
シ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)
プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イ
ル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート
I.r.(CHBr₃) 3500, 3400, 1745, 1690, 1660cm⁻¹,
(α)_D²⁰ +24° (CHCl₃)

(h) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-(+)-3
-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-
2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2
-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H
-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプ
テノエート

I.r.(CHBr₃) 3700-3100, 1755, 1677cm⁻¹,
(α)_D²⁰ +27° (CHCl₃)

(i) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-4-(N,
N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル 7-(5-ヒ
ドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H
-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチ

ル)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート
I.r.(CHBr₃) 3520, 3440, 1728, 1688, 1516cm⁻¹

(m) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-2-ナ
フタレニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2
-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロ
ボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オ
キシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3530, 1750cm⁻¹

(n) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-4-(ベンゾ
イルアミノ)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(2-メ
チル-3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン
-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-
2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘ
プテノエート、中間体12aから製造。

I.r.(CHBr₃) 3520, 3430, 1750, 1675cm⁻¹

(o) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-4-メトキシ

ル)-5-ヘプテノエート

I.r.(CHBr₃) 3530, 1740, 1626cm⁻¹

(j) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]メチル
4-((7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テト
ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)
-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シ
クロペンチル)-1-オキシ-5-ヘプテニル)オキシ)
ベンゾエート

I.r.(CHBr₃) 3590, 3520, 1750, 1715cm⁻¹

(k) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-(+)-4
-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)
フェニル)カルボニル)アミノ)フェニル 7-(5-ヒ
ドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H
-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチ
ル)-5-ヘプテノエート、中間体1および9から製
造。

I.r.(CHBr₃) 3580, 3420, 1748, 1668cm⁻¹,

(α)_D²⁰ +21° (CHCl₃)

(d) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-2-(ベ

フェニル 7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-
((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロ
ボキシ)-5-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピ
ラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテ
ノエート、中間体12bから製造。

I.r.(CHBr₃) 3590, 3530, 1748cm⁻¹

(p) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-4-(メチル
チオ)フェニル 7-(2-(3-(3-クロルフェノキシ)-
2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロ
ボキシ)-5-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-
ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプ
テノエート、中間体12cから製造。

I.r.(CHBr₃) 3580, 3520, 1750cm⁻¹

(q) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-4-(メチル
スルホニル)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(3-(4-
(メチルチオ)フェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-
ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチ
ル)-5-ヘプテノエート、中間体12dから製造。

I.r.(CHBr₃) 3520, 1758cm⁻¹

(r) [1S-(1 α , 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-4, 5-ヘプタジエノエート、中間体12eから製造。

I.r.(CHBr₃) 3520, 3405, 3600-3200, 1860, 1758, 1675cm⁻¹

(s) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-4-ヘプテノエート、中間体12fから製造。

I.r.(CHBr₃) 3520, 3430, 1750, 1678cm⁻¹

(t) [1S-(1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 9-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-7-ノネ

(b) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-(*)-4-(アセチルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10bから製造。

I.r.(CHBr₃) 3420, 1740, 1685cm⁻¹,

(α)_D²⁵ +16.7° (MeOH)

(c) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-4-((アミノカルボニル)アミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート

CH₂Cl₂ (2ml)中の中間体10c(0.15g) および無水酢酸ナトリウム(0.05g)の冷たい(0℃)攪拌懸濁液をクロロクロム酸ピリジニウム(0.13g)で処理した。この混合物を0℃で30分、室温^で1時間攪拌し、その後酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEAを使用)により精製した。ガ

エート、中間体12gから製造。

I.r.(CHBr₃) 3520, 3405, 1748, 1672cm⁻¹

中間体11

(a) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-(-)-4-アセチルフェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート

乾燥CH₂Cl₂ (4ml)および乾燥DMSO(0.4ml)中の中間体10a(0.39g)の攪拌溶液をジシクロヘキシルカルボジイミド(0.5g)で処理し、次にトリフルオル酢酸ピリジニウム(0.71g)で処理した。室温で5時間後、この混合物を水(50ml)中に注ぎ、BR(3×75 ml)で抽出した。抽出物を乾燥し、蒸発させて残渣を得、これを酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィーにより精製して無色ガム質の表題化合物(0.27g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 1760, 1743, 1680cm⁻¹,

(α)_D²⁵ -13.7° (MeOH)

類似の方法により次の化合物を製造した。

ム質の表題生成物(0.09g)を得た。tlc EA Rf 0.3。次の化合物を類似の方法で製造した。

(d) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10dから製造。

I.r.(CHBr₃) 3430, 1740, 1675cm⁻¹

(α)_D²⁵ -11° (CHCl₃)

(e) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-(-)-4-(4-(アセチルアミノ)ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10eから製造。

I.r.(CHBr₃) 3420, 1740, 1690, 1670cm⁻¹,

(α)_D²⁵ -5° (CHCl₃)

(f) [1R-(1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フ

エノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ]-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテノエート、中間体10fから製造。

I.r.(CHBr₃) 3525, 3405, 1742, 1675, 1599cm⁻¹,
[α]_D²⁰ -16.3° (CHCl₃)

(g) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-(-)-4-(2-(アセチルアミノ)-3-アミノ-3-オキソプロピル)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10gから製造。

I.r.(CHBr₃) 3505, 3400, 1740, 1690, 1665cm⁻¹,
[α]_D²⁰ -3.4° (CHCl₃)

(h) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-(-)-3-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10hから製造。

2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテノエート、中間体10kから製造。

I.r.(CHBr₃) 3435, 1745, 1720, 1672cm⁻¹,
[α]_D²⁰ -8.9° (CHCl₃)

(i) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-2-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10iから製造。

I.r.(CHBr₃) 3440, 1760, 1740, 1678cm⁻¹

(m) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-2-ナフタレニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10mから製造。

I.r.(CHBr₃) 1745cm⁻¹

(n) [1R-(1α(Z), 2β, 3α))-4-(ベンゾイルア

エート、中間体10hから製造。

I.r.(CHBr₃) 3430, 1740, 1680, 1526cm⁻¹,
[α]_D²⁰ -7° (CHCl₃)

(i) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10iから製造。

I.r.(CHBr₃) 1740, 1622cm⁻¹

(j) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))]メチル 4-((7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-1-オキソ-5-ヘプテニル)オキシ)ベンゾエート、中間体10jから製造。

I.r.(CHBr₃) 1745, 1720cm⁻¹

(k) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α))-(-)-4-(((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)カルボニル)アミノ)フェニル 7-(5-オキソ-

2-メチル
ミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10nから製造。

I.r.(CHBr₃) 3430, 1740, 1672cm⁻¹

(o) [1R-(1α(Z), 2β, 3α))-4-メトキシフェニル 7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-5-オキソ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、中間体10oから製造。

I.r.(CHBr₃) 1744cm⁻¹

次の化合物を中間体11aと類似の方法で製造した。

(p) [1R-(1α(Z), 2β, 3α))-4-(メチルチオ)フェニル 7-(2-(3-(3-クロルフェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-5-オキソ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル)-5-ヘプテノエート、

中間体10pから製造。

I.r. (CHBr₃) 1742cm⁻¹

(q) [1R-(1α(Z), 2β, 3α)]-4-(メチルスルホニル)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-(4-(メチルチオ)フェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテノエート、中間体10qから製造。

I.r. (CHBr₃) 1740cm⁻¹

次の化合物を中間体11cと類似の方法で製造した。

(r) [1R-(1α, 2β(2R*), 3α)]-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-4, 5-ヘプタジエノエート、中間体10rから製造。

I.r. (CHBr₃) 3520, 3410, 1962, 1742, 1676cm⁻¹

(s) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α)]-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(5-オキソ-2-(3-フェノ

水(100ml)の中に注ぎ、ER(150ml)で抽出した。この水溶液を飽和NH₄Cl溶液(150ml)で酸性化し、その後EA(4×50ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、蒸発させてガム質の表題化合物(0.88g)を得た。

I.r. (CHBr₃) 3510, 3400-2500, 1730, 1708cm⁻¹

次の化合物を類似の方法で製造した。

(b) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-5-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテン酸、中間体3aから製造。

I.r. (CHBr₃) 3510, 3400-2400, 1730, 1708cm⁻¹

(c) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-7-(2-(3-(3-クロルフェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-5-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテン酸、中間体3bから製造。

I.r. (CHBr₃) 3590, 3510, 3700-2400, 1730,

1705cm⁻¹

キシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ]-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-4-ヘプテノエート、

中間体10sから製造。

I.r. (CHBr₃) 3430, 1742, 1675cm⁻¹

(t) [1R-(1α(Z), 2β(2R*), 3α)]-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 9-(5-オキソ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-7-ノネノエート、

中間体10tから製造。

I.r. (CHBr₃) 3430, 1742, 1678cm⁻¹

中間体12

(a) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-7-(5-ヒドロキシ-2-(2-メチル-3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテン酸

MeOH(15ml) 中の中間体2(0.98g) の溶液を 5N NaOH溶液(6ml) で処理した。30分後この混合物を

(d) [1S-(1α(Z), 2β, 3α, 5α)]-7-(5-ヒドロキシ-2-(3-(4-(メチルチオ)フェノキシ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-5-ヘプテン酸、中間体3cから製造。

I.r. (CHBr₃) 3520, 3600-2500, 1730, 1708cm⁻¹

(e) [1S-(1α, 2β(2S*), 3α, 5α)]-7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-4, 5-ヘプタジエン酸、中間体15から製造。

I.r. (CHBr₃) 3500, 1920, 1730cm⁻¹

(f) [1S-(1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α)]-7-(5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロボキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)シクロペンチル]-4-ヘプテン酸

乾燥THF(10ml)中の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム(1.11g) およびカリウ

ムt-ブトキシド(0.58g)を室温で45分間攪拌した。乾燥THF(10ml)中の中間体(58g)の溶液を加えて室温で1時間攪拌した。この反応混合物に予め製造したイリド化合物を同量追加し1.5時間攪拌を続けた。水(20ml)を加え、この混合物をER(3×50ml)で洗った。有機洗液を8%NaHCO₃溶液(2×20ml)で逆抽出した。合わせた水性抽出物を飽和NH₄Cl(30ml)で処理し、生成物をER(3×50ml)で抽出した。この抽出物をブライン(15ml)で洗い、乾燥し、真空濃縮して油状の表題化合物(0.55g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 3500, 3600-2300, 1728, 1710cm⁻¹

中間体12aの製造方法と類似した方法で次の化合物を製造した。

(g) [1S-(1α(2), 2β(2S*), 3α, 5α)]-7-[5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-7-ノネン酸、中間体6から製造。

I.r.(CHBr₃) 3510, 3000-2500, 1730, 1710cm⁻¹

逆抽出し、合わせた有機相を乾燥して蒸発させた。この残渣をクロマトグラフィー(溶離剤としてER/EA 4:1~2:1の勾配を使用)により精製して油状の表題化合物(2.7g)を得た。
I.r.(CHBr₃) 3580, 3500, 1728cm⁻¹

中間体14

[1R-(1α, 2β(2R*), 3α, 5α)]-メチル 6-アセチルオキシ-7-[5-アセチルオキシ-2-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-4-ヘプチノエート

CH₂Cl₂(60ml)中の中間体13(2.8g)の攪拌溶液にトリエチルアミン(8.2ml)、無水酢酸(6.7ml)および4-ジメチルアミノピリジン(70mg)を加えた。2時間後、溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(溶離剤としてER/PE(40~60°)4:1を使用)により精製して油状の表題化合物(3.1g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 1728cm⁻¹。

中間体15

[1R-(1α, 2β(2R*), 3α, 5α)]-メチル 7-[5-アセチルオキシ-2-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒ

中間体13

[1S-(1α, 2β(2S*), 5α)]-メチル 6-ヒドロキシ-7-[5-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-4-ヘプチノエート

ER(140ml)中のジイソプロピルアミン(13.8ml)およびヘキサメチルホスホルアミド(17.5ml)の溶液にn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、61.5ml)を室温下0℃で添加した。この溶液を-70℃に冷却し、THF(50ml)中の4-ペンチン酸(4.87g)の溶液を添加した。その後、この混合物を室温まで暖め、1時間ER(60ml)中の中間体4(3.5g)の溶液を加えた。18時間後、水(200ml)中の硫酸二水和物(14g)の溶液を加えて有機相を分離した。水相をEA(200ml)で抽出し、合わせた有機相を乾燥して蒸発させた。残渣をDMF(30ml)に溶解し、ヨウ化メチル(12ml)とフッ化カリウム(8g)で処理した。3時間後溶液をEA(200ml)で希釈し、水(3×200ml)およびブライン(200ml)で洗浄した。水性洗液をEA(200ml)で

ドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロボキシ]-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンチル]-4, 5-ヘプタジノエート

室温下に-10℃でER(120ml)中のヨウ化第一銅(6.8g)の攪拌懸濁液にメチルリチウム(ER中1.6M、44.5ml)を加えた。添加完了後透明溶液が得られ、これを-78℃に冷却してER(50ml)中の中間体14(0.85g)の溶液を加えた。1.5時間後飽和NH₄Cl溶液(200ml)を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。有機相を飽和ブライン(200ml)で洗い、水相をER(200ml)で抽出した。乾燥した有機抽出物を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(溶離剤としてER/PE(40~60°)3:1を使用)により精製して油状の表題化合物(1.2g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 1960, 1728cm⁻¹。

中間体16

[1R-(1α, 5α, 6α, 8R*(R*))]-8-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロボキシ)-6-(フェニルメトキシ)-2-オキサビシクロ(3.2.1)オクタン-3-オール

CH₂Cl₂(50ml)中の中間体5(2.7g)の冷却(-78℃)

攪拌溶液にDIBAL(ヘキサン中1M、10ml)を加えた。2時間後DIBAL(6.7ml)を追加し、攪拌をさらに2.5時間続けた。MeOH(20ml)を滴下し、室温で15分後エーテル(60ml)を加えた。得られた混合物をハイフロを通して濾過し、濾液を蒸発させてガム質の表題化合物(2.6g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 3580, 2720, 1718cm⁻¹。

中間体17

[1S-(1 α , 2 β (S*), 3 α , 5 α)]-3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-(フェニルメトキシ)シクロペンタンプロパナール

窒素下で THF(40ml)中のカリウムt-ブトキシド(2.9g)の冷却(0℃)溶液に塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(8.84g)を加えた。5分後 THF(25ml)中の中間体16(2.6g)の溶液を加え、この混合物を0℃で30分攪拌した。NH₄Clの飽和溶液(50ml)を加え、この混合物を ER(3×60ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、蒸発させて油状物(9.1g)を得た。この粗生成物を0.25N硫酸/アセトン1:1 (80ml)中室温で48時間攪拌した。次に

I.r.(CHBr₃) 2720, 1720cm⁻¹。

中間体19

[4aR-(4a α , 5 α (2R*), 6 β , 7a α)]-オクタヒドロ-5-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロポキシ)-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンタン[b]ピラン-2-オール

EA(50ml)中の中間体18(0.94g)の溶液を予備還元した10%パラジウム/炭素(0.97g)を用いてN.T.P.で22時間水素添加した。触媒と溶媒を除き、残留油状物(0.75g)をクロマトグラフィー(溶離剤としてER/PE(40~60) 3:1を使用)により精製して油状の表題化合物(0.49g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 3570cm⁻¹。

以下の実施例において、実験の細部が説明されない場合は実施例1と類似の方法で製造したものである。

実施例1

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-アセチルフェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-

有機溶媒を真空除去し、水性残留物をEA(3×50ml)で抽出した。合わせた抽出物を飽和ブライン(30ml)で洗い、乾燥し、蒸発させた。この残渣をクロマトグラフィー(溶離剤としてERを使用)により精製して油状の表題化合物(1.5g)を得た。

I.r.(CHBr₃) 3580, 3460, 2720, 1718cm⁻¹

中間体18

[1S-(1 α , 2 β (2S*), 3 α , 5 α)]-2-(3-フェノキシ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]プロポキシ)-5-(フェニルメトキシ)-3-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]シクロペンタンプロパナール

CH₂Cl₂(40ml)中の中間体17(1.44g)の攪拌溶液にジヒドロピラン(0.95ml)およびトルエン-p-スルホン酸ピリジニウム(0.1g)を0℃で加えた。室温で20時間攪拌後混合物を水(2×10ml)、8% NaHCO₃(2×10ml)およびブライン(2×10ml)で洗った。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(溶離剤としてER/PE(40~60) 1:1を使用)により精製してガム質の表題化合物(1.9g)を得た。

フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]-5-ヘプテノエート

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(2.5ml)中の中間体11a(0.24g)の溶液を40℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてER/MeOH 75:1を使用)により精製して白色固体の表題化合物(0.14g)を得た。融点55~56.5℃。酢酸メチル/PEから結晶化させて融点 64~65℃の白色固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} -18.1^\circ$ (MeOH)。

元素分析(C₂₈H₃₄O₆として)

実測値 C, 68.02; H, 6.63。

計算値 C, 68.22; H, 6.71%。

実施例2

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アセチルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(3ml)中の中間

体11b(0.3g)の溶液を40~43℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィーにより精製して白色固体の表題化合物(0.12g)を得た。融点60~63℃。t-ブチルメチルエーテルから結晶化させて融点74.5~75℃の白色固体を得た。

$[\alpha]_D^{20} - 19.4^\circ$ (MeOH)。

元素分析($C_{22}H_{22}NO_5$ として)

実測値 C, 65.86; H, 6.71; N, 2.66。

計算値 C, 66.27; H, 6.71; N, 2.57%。

実施例3

$\{1R-(1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha)\}-4-[(\text{アミノカルボニル})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}]$

中間体11c(0.09g)から製造し、溶離剤としてEA/MeOH 20:1を使用して精製した(0.04g)。

tlc EA/MeOH 20:1 Rf 0.25;

I.r.(CHBr₃) 3570, 3500, 3400, 1740, 1680cm⁻¹

実施例4

ート

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(3ml)中の中間体11a(0.24g)の溶液を40~42℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、得られた固体残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEAを使用)により精製し、ERで細かくすりつぶした後に白色粉末の表題化合物(0.06g)を得た。融点150~154℃;

$[\alpha]_D^{20} - 10^\circ$ (MeOH)。

元素分析($C_{22}H_{22}NO_5$ として)

実測値 C, 66.7; H, 6.3; N, 4.5。

計算値 C, 67.1; H, 6.3; N, 4.4%。

実施例6

$\{1R-(1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha)\}-(-)-4-(\text{アミノカルボニル})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}]$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(5ml)中の中間体11f(0.44g)の溶液を40℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリ

$\{1R-(1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha)\}-(-)-4-(\text{ベンゾイルアミノ})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}]$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(3ml)中の中間体11d(0.24g)の溶液を40~42℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(EA/シクロヘキサン7:1を溶離剤として使用)により精製し、ERで細かくつぶした後に白色粉末の表題化合物(0.07g)を得た。融点125~127℃;

$[\alpha]_D^{20} - 29.3^\circ$ (CHCl₃)。

元素分析($C_{22}H_{22}NO_5$ として)

実測値 C, 69.4; H, 6.4; N, 2.3。

計算値 C, 69.5; H, 6.4; N, 2.4%。

実施例5

$\{1R-(1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha)\}-(-)-4-(4-(\text{アセチルアミノ})\text{ベンゾイルアミノ})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}]$

シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEA/EtOH 95:5を使用)により精製した。ERで細かくすりつぶした後 EA/PEから結晶化させて白色固体の表題化合物(0.14g)を得た。融点104~105℃;

$[\alpha]_D^{20} - 13.2^\circ$ (EtOH)。

元素分析($C_{22}H_{22}NO_5$ として)

実測値 C, 66.65; H, 6.7; N, 2.7。

計算値 C, 65.7; H, 6.5; N, 2.7%。

実施例7

$\{1R-(1\alpha(Z, S*), 2\beta(R*), 3\alpha)\}-(+)-4-(2-(\text{アセチルアミノ})-3\text{-アミノ-3-オキシプロピル})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}]$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(6ml)中の中間体11g(0.37g)の溶液を40℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣の一部(0.19g)を酸洗浄(pH3.8)シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離剤としてCH₂Cl₂/EtOH 9:1を使用)により精製した。ERで細かくすりつぶした後 EA/PEから結晶化

して白色固体の表題化合物(0.04g)を得た。融点 105℃;

$[\alpha]_D^{25} + 3.5^\circ$ (EtOH);

I. r. (ヌジヨール) 1740, 1720, 1660, 1645 cm^{-1} .

実施例 8

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)-3-(\text{ベンゾイルアミノ})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(5ml)中の中間体11h(0.35g)の溶液を 40~42℃で2.5時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEA/シクロヘキサン 3:1を使用)により精製し、ERで細かくすりつぶした後に白色粉末の表題化合物(0.16g)を得た。融点89~91℃;

$[\alpha]_D^{25} - 25.7^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₈H₃₂N₂O₈として)

実測値 C, 69.3; H, 6.4; N, 2.2.

計算値 C, 69.5; H, 6.4; N, 2.4%.

リカでのクロマトグラフィー(溶離剤として ERを使用)により精製して白色固体の表題化合物(0.1g)を得た。融点45~47℃;

$[\alpha]_D^{25} - 33^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₈H₃₂N₂O₈として)

実測値 C, 66.25; H, 6.63.

計算値 C, 66.15; H, 6.51%

実施例11

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)-4-[4-(\text{ヒドロキシ})\text{ベンゾイルアミノ})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(10ml)中の中間体11k(0.57g)の溶液を40℃で 3.5時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてER/PE 4:1を使用)により精製し、ERで細かくすりつぶした後に白色粉末(0.22g)を得た。EA/PEから結晶化させて融点が108~110℃の白色固体の表題化合物(0.18g)を得た。

実施例 9

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)-4-(N, N\text{-ジメチルアミノカルボニル})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}$

中間体11i(0.24g)から製造し、溶離剤としてEAを使用して精製した(0.08g)。

I. r. (CHBr₃) 3580, 3420, 1745, 1624 cm^{-1} ,

$[\alpha]_D^{25} - 29^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₈H₃₂N₂O₈として)

実測値 C, 66.53; H, 7.04; N, 2.53.

計算値 C, 66.77; H, 6.91; N, 2.60%.

実施例10

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)\text{メチル } 4-[(7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-1\text{-オキシ-5-ヘプテニル})\text{オキシ}]\text{ベンゾエート}$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(10ml)中の中間体11j(0.19g)の溶液を40℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シ

$[\alpha]_D^{25} - 13.9^\circ$ (EtOH)

元素分析(C₂₈H₃₂N₂O₈として)

実測値 C, 67.35; H, 6.1; N, 2.2.

計算値 C, 67.65; H, 6.2; N, 2.3%.

実施例12

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)-2-(\text{ベンゾイルアミノ})\text{フェニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}$

中間体11l(0.050g)から製造し、EA/シクロヘキサン2:1で溶離して精製した(0.029g)。tlc EA/シクロヘキサン2:1 Rf 0.2;

I. r. (CHBr₃) 3580, 3440, 1742, 1675 cm^{-1}

実施例13

$(1R-[1\alpha(Z), 2\beta(R*), 3\alpha])-(*)-2\text{-ナフタレニル } 7-(3\text{-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)}-5\text{-オキシシクロペンチル})-5\text{-ヘプテノエート}$

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(12ml)中の中間体11m(0.44g)の溶液を40~42℃で3時間加熱し

た。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてER/EA 3:1を使用)により精製し、ERで細かくすりつぶした後に白色粉末の表題化合物(0.15g)を得た。融点71~73℃;
 $(\alpha)_D^{20} - 35^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₁H₂₃O₇として)

実測値 C, 71.79; H, 6.60.

計算値 C, 71.79; H, 6.61%.

実施例14

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-(-)-4(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]-5-ヘプテノエート

中間体11n(0.11g)から製造し、ERで溶離することにより精製した(0.06g).

I.r.(CHBr₃) 3580, 3420, 1742, 1672cm⁻¹,

$(\alpha)_D^{20} - 7^\circ$ (MeOH)

元素分析(C₂₈H₃₃NO₇として)

実測値 C, 69.42; H, 6.85; N, 2.21.

tlc ER/MeOH 98:2 Rf 0.25.

実施例17

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-4-(メチルスルホニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(メチルチオ)フェノキシ)プロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(3ml)中の中間体11q(0.14g)の溶液を40~42℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEA/ER 75:25~90:10の勾配を使用)により精製して白色固体の表題化合物(0.09g)を得た。融点73~76℃。
 I.r.(CHBr₃) 3580, 3440, 1742cm⁻¹

実施例18

[1R-(1 α , 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-4, 5-ヘプタジエノエート

中間体11r(0.35g)から製造し、EA/CH₃CN 3:2で溶離することにより精製した(0.19g).

計算値 C, 69.87; H, 6.53; N, 2.3%.

実施例15

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-4-メトキシフェニル 7-(2-(3-(4-フルオルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート

中間体11o(1.09g)から製造し、ER/MeOH 97:3で溶離することにより精製した(0.06g).

I.r.(CHBr₃) 3580, 3450, 1745cm⁻¹,

元素分析(C₂₈H₃₃FO₇として)

実測値 C, 64.75; H, 6.59.

計算値 C, 65.10; H, 6.44%.

実施例16

[1R-(1 α (Z), 2 β , 3 α)]-4-(メチルチオ)フェニル 7-(2-(3-(4-クロルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキシシクロペンチル)-5-ヘプテノエート

中間体11p(0.16g)から製造し、ER/MeOH 98:2で溶離することにより精製した(0.1g).

I.r.(CHBr₃) 3580, 3440, 1742cm⁻¹;

tlc EA/CH₃CN 3:2 Rf 0.3;

I.r.(CHBr₃) 3580, 3520, 3400, 1960, 1740, 1672cm⁻¹,

$(\alpha)_D^{20} - 21.0^\circ$ (CHCl₃)

実施例19

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル)-4, 5-ヘプタジエノエート

酢酸/水/THF 20:10:3の混合溶媒(10ml)中の中間体11s(0.17g)の溶液を40℃で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてEA/シクロヘキサン2:1を使用)により精製して固体の表題化合物(0.11g)を得た。融点85~88℃。

I.r.(CHBr₃) 3580, 3430, 1745, 1675,

$(\alpha)_D^{20} - 27^\circ$ (CHCl₃)

実施例20

[1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α)]-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 9-(3-ヒドロキシ-2-(2-ヒド

ロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]-7-ノネノエート

酢酸/水/THF 20:10:3 の混合溶液(15ml)中の中間体11t(0.55g)の溶液を40℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(EA/シクロヘキサン 7:3を使用)により精製し、ERで細かくすりつぶした後に白色固体の表題化合物(0.24g)を得た。融点121~122℃;

$[\alpha]_D^{25} - 34^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₈H₄₂N₂O₆として)

実測値 C, 70.23; H, 6.66; N, 2.17.

計算値 C, 70.22; H, 6.71; N, 2.27%.

実施例21

[(1R-(1 α (E), 2 β (R*), 3 α))-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンタ
ンヘプタノエート

EA(35ml)中の実施例4の化合物(0.1g)の溶液を予備還元した10%パラジウム/炭素(0.03g)を用い

元素分析(C₂₈H₄₂N₂O₆として)

実測値 C, 66.12; H, 6.8; N, 2.52.

計算値 C, 65.74; H, 6.5; N, 2.74%.

実施例23

[(1R-(1 α (Z), 2 β (R*), 3 α))-(-)-4-(ベンゾイルアミノ)フェニル 7-[3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]-5-ヘプテノエート

乾燥DNF(1ml)中の中間体1(0.03g)および Et₃N(0.01ml)の溶液に塩化ビパロイル(0.01ml)を0℃において添加した。10分後DNF(1ml)中の 4-(ベンゾイルアミノ)フェノール(0.17g)およびEt₃N(0.01ml)の溶液を加え、0℃で2時間および室温で3.5時間攪拌した。この反応混合物をEA(30ml)で希釈し、水(10ml)、10%硫酸銅溶液(15ml)、水(10ml)およびブライン(15ml)で順次洗浄した。乾燥した有機抽出物を蒸発させ、得られた残渣を酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(溶離剤としてシクロヘキサン/EA 1:1を使用)により精製した。白色固体の表題化合物(0.05g)を得た。

てN.T.P.で40分間水素添加し、その後溶媒と触媒を除去した。白色固体の表題化合物(0.07g)を得た。融点127~130℃;

$[\alpha]_D^{25} - 29.3^\circ$ (CHCl₃).

元素分析(C₂₈H₄₂N₂O₆として)

実測値 C, 69.38; H, 6.69; N, 2.15.

計算値 C, 69.25; H, 6.67; N, 2.38%.

実施例22

[(1R-(1 α (E), 2 β (R*), 3 α))-(-)-4-(アミノカルボニル)フェニル 7-[3-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)-5-オキシシクロペンチル]-5-ヘプテノエート

CH₂CH(3ml)およびベンゼン(3ml)中の実施例6の化合物(0.15g)、チオフェノール(0.46ml)およびアソビスイソブチロニトリル(0.1g)の溶液を還流下に6.5時間攪拌した。酸洗浄(pH3.8)シリカでのクロマトグラフィー(EA/CH₂CN 9:1を使用)により精製してガム質の表題化合物(0.13g)を得た。

I.r.(CHBr) 3580, 3515, 3400, 1742, 1672cm⁻¹,
 $[\alpha]_D^{25} - 30^\circ$ (CHCl₃)

I.r.(CHBr) 3580, 3430, 1745, 1675cm⁻¹;

tlcシクロヘキサン/EA 1:1 Rf 0.15

次に述べるものは本発明化合物を含有する医薬組成物の例である。例において、“活性成分”という用語は前記の実施例に記載されるような本発明化合物(例えば実施例4の化合物)を意味する。

1. 錠剤

これらは直接圧縮により調製される。

	mg/錠剤
活性成分	0.015~0.2
ステアリン酸マグネシウム、BP	1.5
微結晶質セルロース、USP	150.0

(圧縮重量に対して)

活性成分を約10%の微結晶質セルロースと混合し、次に残りの微結晶質セルロースおよびステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物をその後適当な錠剤機の直径6mmのパンチを使って錠剤へ圧縮する。この錠剤は標準技術により適当な皮膜形成物質(例えばメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)で皮膜コー

ティングされうる。

2. カプセル剤

	mg/錠剤
活性成分	0.015~0.2
ステアリン酸マグネシウム、BP	1.0
• 澱粉1500	100.0

(充填重量に対して)

• 直接圧縮が可能な澱粉の形体。

活性成分を澱粉1500の一部と予備混合し、次に残りの澱粉1500およびステアリン酸マグネシウムと混合する。その後この混合物を適当なカプセル充填機を使ってサイズ№2の硬質ゼラチンカプセル内に充填する。

本発明の化合物のヒスタミンによって誘起される胃酸の分泌を抑制する能力はPersons, M.E. によって改良された(ロンドン大学学位論文1969) Ghosh, M.N. と Schildの方法(Br.J. Pharmacol., 1958, 13, 54) によって、灌流されたラットの胃について試験された。胃酸分泌抑制のED₅₀値は供試化合物の1回投与分を1匹のラットに投与し、

これを少なくとも4匹のラットについて、3以上の投与レベルの各々について繰り返すことによって決定された。得られた結果は標準的最小二乗法によってED₅₀値を決定するのに使用された。かくして例えば、実施例 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 17および22の化合物は 0.08~0.4 μg/kg/min (30分)の範囲のED₅₀値を有することが示された。特に実施例4と6の化合物は、それぞれ0.26および0.35 μg/kg/min(30分)のED₅₀値を有することが示された。

本発明の化合物は治療的に有効な投与量でおおむね無毒である。かくして例えば、実施例4の化合物は2mg/kgまでの投与量でラットに経口的に投与される時、いかなる有害な影響も生じなかった。

特許出願人 グラクソ・グループ・リミテッド

代理人 弁護士 松井 政 広 外1名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 C 69/738		A-6670-4H
103/38		8519-4H
103/49		8519-4H
103/78		7419-4H
125/00		6785-4H
127/19		6785-4H
127/22		6785-4H
147/10		7188-4H
147/14		B-7188-4H
149/36		7188-4H
177/00	1 0 4	7419-4H

⑦発明者 ダンカン・ビー・ジャ イギリス国 ハートフォードシャー、ウエアー、セント・
ツド マーガレット、セント・マーガレット・ロード 24

JP51125255

Publication Title:

CYCLOPENTANE DERIVATIVES

Abstract:

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.